

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006806

International filing date: 31 March 2005 (31.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-102963
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 26 May 2005 (26.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

06.5.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 3 月 3 1 日
Date of Application:

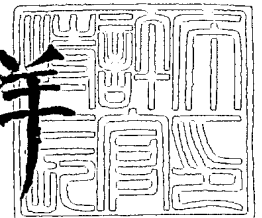
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 1 0 2 9 6 3
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 1 0 2 9 6 3]

出 願 人 イハラケミカル工業株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 3 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



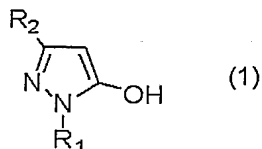
【書類名】 特許願
【整理番号】 IC0411
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿
【国際特許分類】 C07D231/10
【発明者】
 【住所又は居所】 静岡県庵原郡富士川町中之郷 2 2 5 6 番地 イハラケミカル工業
 株式会社 研究所内
 【氏名】 内田 幸生
【特許出願人】
 【識別番号】 000102049
 【住所又は居所】 東京都台東区池之端 1 丁目 4 番 2 6 号
 【氏名又は名称】 イハラケミカル工業株式会社
 【代表者】 望月 信彦
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 066006
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (1)

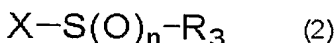
【化 1】



(式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、又は置換基を有しても良い複素環基を示し、 R_2 は電子吸引性基を示す。)

で表されるピラゾール類に、塩基及びホルムアルデヒドの存在下、一般式 (2)

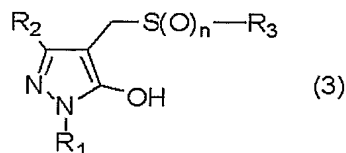
【化 2】



(式中、 X は水素原子又は金属を示し、 R_3 はアルキル基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、又は置換基を有しても良い複素環基を示し、 n は 0 又は 2 を示す。)

で表される硫黄化合物を反応させることによる、一般式 (3)

【化 3】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n は、前記と同じ意味を示す。)

で表される 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【請求項 2】

n が 0 である、請求項 1 記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【請求項 3】

n が 2 である、請求項 1 記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【請求項 4】

R_2 で表される電子吸引性基がトリフルオロメチル基である、請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【請求項 5】

R_2 で表される電子吸引性基がシアノ基である、請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【請求項 6】

R_2 で表される電子吸引性基がアルコキシカルボキシル基又はカルボキシル基ないしはその金属塩である、請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬及び農薬の製造中間体として有用な5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

本発明によって得られる5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物は医薬及び農薬の製造中間体として有用である。

【0003】

4-チオメチルピラゾール化合物の製法としては、4-クロロメチルピラゾール化合物と硫黄化合物を反応させる方法が知られている（特許文献1参照）。

【0004】

この反応の原料として用いられる4-クロロメチルピラゾール化合物を得るためには、例えば、対応する β -ケトエステル類とヒドラジン類との閉環反応により、一旦、4位にメチル基を有するピラゾール化合物を合成した後、このメチル基をクロロ化してクロロメチル基としなければならず、4-チオメチルピラゾール化合物を得るには、さらにこのクロロメチル基を有機硫黄化合物と反応させねばならない（特許文献1参照）。しかし、このような方法では反応が多段階にわたり、且つピラゾール4位のメチル基を選択的にモノハロゲン化することが困難なため収率も芳しくなく、従って4-チオメチルピラゾール化合物の工業的製法として満足できるものではなかった。

【0005】

上記方法の原料たる4-クロロメチルピラゾール化合物の製法としては、4位無置換のピラゾール化合物を直接クロロメチル化する方法も知られているが（非特許文献1参照）、この反応は、がん原性物質であるビス（クロロメチル）エーテルの副生を伴うため、工業的製法としては問題が多く、採用し難い。

【0006】

また、ピラゾール化合物を直接チオメチル化する反応は知られていない。

【0007】

【特許文献1】国際公開 WO2004/013106号公報

【非特許文献1】ジャーナル オブ ケミカル ソサエティ (Journal of Chemical Society)、1205-1208頁、(1955年)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

上記従来の技術の持つ欠点を解決した、5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を簡便に、且つ収率良く製造する方法が望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0009】

上記のような状況に鑑み、本発明者が5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を製造する方法について鋭意研究を重ねた結果、意外にも、後記一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物に、塩基およびホルムアルデヒドの存在下、後記一般式(2)で表される硫黄化合物を反応させることにより、後記一般式(3)で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物が生成することを見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。

【発明の効果】

【0010】

本発明方法によれば、後記一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物から、特殊な反応装置あるいは高価な触媒もしくは遷移金属を用いることなく、簡便な操作

方法且つ穏やかな条件下で、単一工程で収率よく後記一般式(3)で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物が生成する。しかも、触媒もしくは遷移金属に由来する有害な廃棄物も出ず、また、溶媒として水を用いることができるため環境にも優しく、工業的な利用価値が高い。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

以下、本発明について詳細に説明する。

【0012】

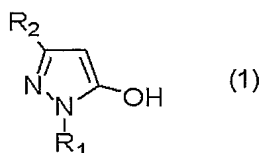
本発明は、下記〔1〕乃至〔6〕項に記載の発明を提供する事により前記課題を解決したものである。

【0013】

〔1〕 一般式(1)

【0014】

【化1】



【0015】

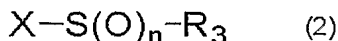
(式中、R₁ は水素原子、アルキル基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、又は置換基を有しても良い複素環基を示し、R₂ は電子吸引性基を示す。)

【0016】

で表されるピラゾール類に、塩基及びホルムアルデヒドの存在下、一般式(2)

【0017】

【化2】



【0018】

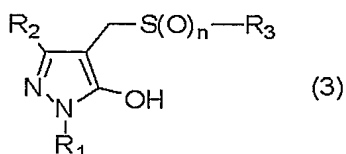
(式中、Xは水素原子又は金属を示し、R₃ はアルキル基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、又は置換基を有しても良い複素環基を示し、nは0又は2を示す。)

【0019】

で表される硫黄化合物を反応させることによる、一般式(3)

【0020】

【化3】



【0021】

(式中、R₁、R₂、R₃、nは、前記と同じ意味を示す。)

【0022】

で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【0023】

〔2〕 nが0である、〔1〕項記載の5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【0024】

〔3〕 nが2である、〔1〕項記載の5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物

の製造方法。

【0025】

〔4〕 R_2 で表される電子吸引性基がトリフルオロメチル基である、〔1〕乃至〔3〕の何れか1項に記載の5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【0026】

〔5〕 R_2 で表される電子吸引性基がシアノ基である、〔1〕乃至〔3〕の何れか1項に記載の5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【0027】

〔6〕 R_2 で表される電子吸引性基がアルコキシカルボキシル基又はカルボキシル基ないしはその金属塩である、〔1〕乃至〔3〕の何れか1項に記載の5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【0028】

以下、本発明について詳細に説明する。

【0029】

本発明は、一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物に、塩基及びホルムアルデヒドの存在下、一般式(2)で表される硫黄化合物を反応させることを特徴とする、一般式(3)で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法に関するものである。

【0030】

本発明において原料として用いられる一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物、及び生成物である一般式(3)で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物は、ケト-エノール互変異性体として存在しうる。本明細書においては、原料化合物及び生成物の構造は、一般式(1)または一般式(3)の様にエノール体で代表させて表記することとするが、実際には溶解する溶媒等によりケト-エノール互変異性体の組成比が異なる場合があり、そのような場合においても、ケト体/エノール体何れの異性体も本発明方法の原料及び生成物に含まれる。

【0031】

まず、本発明において原料として使用する一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物について説明する。

【0032】

一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物の合成方法に関しては、山中宏ら著、“ヘテロ環化合物の化学”，第5章(1988年、講談社サイエンティフィク)、J. A. Joule, K. Mills 著，“ハンドブック オブ ヘテロサイクリック ケミストリー セカンドエディション (Handbook of Heterocyclic Chemistry 2nd edition)”，Chapter 4.3.2.3 (2000年, Pergamon) などにまとめられている。

【0033】

例えば、対応する β -ケトエステル化合物をヒドラジン類と反応させる方法、具体的には4,4,4-トリフルオロアセト酢酸エチルとメチルヒドラジンを水溶媒で2時間加熱還流すれば、収率49%で1-メチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾールを合成できることが、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry), 第27巻, 243頁(1990)に報告されている。

【0034】

同様に、オキザロ酢酸ジエステル類とヒドラジン類と反応させることで、3-(アルコキシカルボニル)-5-ヒドロキシピラゾール化合物を得る方法、さらに得られた化合物のアルコキシカルボニル基をシアノ基に変換する方法について、特開平10-287654号公報に詳細な説明がある。

【0035】

また、 α -シアノコハク酸類とジアゾニウム塩類との反応で、3-シアノ-5-ヒドロ

キシピラゾール化合物を得る方法も、昭51-33556号特許に記載されている。

【0036】

本発明方法の原料化合物たる5-ヒドロキシピラゾール化合物を示す一般式(1)においては、一般式(1)中の R_1 で表される置換基としては、水素原子；例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基等の、炭素数1乃至6（以下、炭素数については、例えば炭素数1乃至6の場合であれば、これを「C1～C6」の様に略記する。）直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；フェニル基、ナリル基等の、環を構成する原子数が6乃至14、好ましくは6乃至10の単環又は縮合環の芳香族炭化水素基（該芳香族炭化水素基は、例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；ヒドロキシ基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐（C1～C6アルコキシ）-（C1～C6アルキル）基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ハロアルキル基；カルボキシ基又は、そのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシ基の金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐（C1～C6アルコキシ）カルボニル基；例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6乃至14、好ましくは6乃至10のアリールカルボニル基；例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ（C1～C6アルキル）アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐（C1～C6アルキル）カルボニルアミノ基；例えば、ヒドロキシカルボニルメチル基、1-ヒドロキシカルボニルエチル基等の、直鎖又は分岐ヒドロキシカルボニル（C1～C6アルキル）基；例えば、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、1-エトキシカルボニルエチル基等の、直鎖又は分岐（C1～C6アルコキシ）カルボニル-（C1～C6アルキル）基；例えば、アミノカルボニルメチル基、1-アミノカルボニルエチル基等の、直鎖又は分岐アミノカルボニル-（C1～C6アルキル）基；例えば、メチルアミノカルボニルメチル基、1-メチルアミノカルボニルエチル基、1-エチルアミノカルボニルエチル基等の、直鎖又は分岐（C1～C6アルキル）アミノカルボニル-（C1～C6アルキル）基；シアノ基等の置換基を1以上有していても良い。）；例えばフリル基、ベンゾフリル基、ピリジル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジリル基、ピリミジニル基、インドリル基、キノリニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基等に代表される、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環の芳香族複素環基（該芳香族複素環基は、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；ヒドロキシ基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシ

メチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ) - (C1~C6アルキル) 基; 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ハロアルキル基; カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩; 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ) カルボニル基; 例えば、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子; ニトロ基; アミノ基; 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C1~C6アルキル) アミノ基; 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルキル) カルボニルアミノ基; シアノ基; ホルミル基; 例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルキル) カルボニル基; 例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6乃至14、好ましくは6乃至10のアリールカルボニル基; 例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。) や、例えばヒドロフリル基、ピラニル基、チオラニル基、チアニル基、ピロリジニル基、インドリニル基、ピペリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペラジニル基等に代表される、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環の芳香族性を有しない複素環基(該複素環基は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルキル基; ヒドロキシル基; 例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルコキシ基; 例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ヒドロキシアルキル基; 例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ) - (C1~C6アルキル) 基; 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ハロアルキル基; カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩; 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルコキシ) カルボニル基; 例えば、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子; ニトロ基; アミノ基; 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C1~C6アルキル) アミノ基; 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルキル) カルボニルアミノ基; シアノ基; ホルミル基; 例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1~C6アルキル) カルボニル基; 例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6乃至14、好ましくは6乃至10のアリールカルボニル基; 例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。) を包含する、芳香族性を有するか又は有しない複素環基、等を例示することができる。

【0037】

一般式(1)中のR₂で表される電子吸引性基とは、誘起効果により相手から電子を引きつける原子団およびそれら原子団を有する芳香族炭化水素基或いはそれら原子団を有する芳香族複素環基を意味し、具体的には、例えば、ジフルオロメチル基、トリフルオロメ

チル基等の、直鎖又は分岐 C 1 ~ C 6 ハロアルキル基；カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基；例えば、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基 (アセチル基)、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ~ C 6 アルキル) カルボニル基；例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の環を構成する原子数が 6 乃至 14、好ましくは 6 乃至 10 のアリールカルボニル基；例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 つを異項原子として 1 乃至 4 個有する、環を構成する原子数が 5 乃至 14、好ましくは 5 乃至 10 の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基；例えば、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基等の、直鎖又は分岐モノ又はジ (C 1 ~ C 6 アルキル) アミノカルボニル基；シアノ基；例えば、クロロフェニル基、カルボキシフェニル基、ニトロフェニル基などの、前記の、誘起効果により相手から電子を引きつける原子団を置換基として 1 以上有する、環を構成する原子数が 6 乃至 14、好ましくは 6 乃至 10 の芳香族炭化水素基；例えばクロロフリル基、クロロベンゾフリル基、クロロピリジル基、クロロチエニル基、カルボキシルベンゾチエニル基、ニトロオキサゾリル基、シアノベンゾオキサゾリル基、クロロチアゾリル基、クロロベンゾチアゾリル基、アセチルイソオキサゾリル基、ベンゾイルチアジアゾリル基、クロロピラジリル基、クロロピリミジニル基、クロロインドリル基、クロロキノリニル基、アミノカルボニルピラゾリル基、メチルアミノカルボニルイミダゾリル基、トリフルオロメチルベンゾイミダゾリル基、メトキシカルボニルトリアゾリル基、クロロトリアジニル基等に代表される、前記の、誘起効果により相手から電子を引きつける原子団を置換基として 1 以上有する、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 つを異項原子として 1 乃至 4 個有する、環を構成する原子数が 5 乃至 14、好ましくは 5 乃至 10 の単環又は縮合環の芳香族複素環基、等を例示することができる。

【0038】

従って、一般式 (1) で表される 5-ヒドロキシピラゾール化合物としては、具体的に、例えば、5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシピラゾール、3-アセチル-5-ヒドロキシピラゾール、3-ベンゾイル-5-ヒドロキシピラゾール、5-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルカルボニル)ピラゾール、3-シアノ-5-ヒドロキシピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール、3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、3-クロロ-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ニトロピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-(2-チエニルカルボニル)ピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-(3-ピリジルカルボニル)ピラゾール、3-ジメチルアミノカルボニル-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール、3-(4-エトキシカルボニルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、3-(3,5-ジニトロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、3-(4-ジメチルアミノカルボニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルフェニルピラゾール、5-ヒドロキシ-1-n-プロピル-3-トリフルオロメチルピラゾール、3-シアノ-1-n-ヘキシル-5-ヒドロキシピラゾール、1-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-tert-ブチル-3-(4-カルボキシフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール、3-(4-アセチルフェニル)-1-tert-ブチル-5-ヒドロキシピラゾール、1-tert-ブチル-3-(4-シアノフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール、5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール、3-シアノ-5-ヒドロキシ-1-フェニルピラゾール、1-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5

ーヒドロキシピラゾール、3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-1-(2-メチルフェニル)ピラゾール、3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-1-(2-メトキシメチルフェニル)ピラゾール、1-(4-アセチルフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシピラゾール、3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-1-(3-ニトロフェニル)ピラゾール、5-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)-3-トリフルオロメチルピラゾール、5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール、1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-(4-アセチルアミノフェニル)-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-(4-メトキシカルボニルメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-(4-ジメチルアミノカルボニルメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-(4-シアノフェニル)-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-(2-ナフチル)-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-(2-ベンゾチアゾリル)-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、5-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)-3-トリフルオロメチルピラゾール、5-ヒドロキシ-1-(2-ピリミジル)-3-トリフルオロメチルピラゾール等が挙げられる。

【0039】

続いて、一般式(2)で表される硫黄化合物について説明する。

【0040】

一般式(2)中のR₃で表される置換基は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C₁~C₆アルキル基；フェニル基、ナフチル基等の、環を構成する原子数が6乃至14、好ましくは6乃至10の単環又は縮合環の芳香族炭化水素基（該芳香族炭化水素基は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C₁~C₆アルキル基；ヒドロキシ基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C₁~C₆アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C₁~C₆ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐(C₁~C₆アルコキシ)-(C₁~C₆アルキル)基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C₁~C₆ハロアルキル基；カルボキシ基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシ基の金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C₁~C₆アルコキシ)カルボニル基；例えば、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C₁~C₆アルキル)アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐C₁~C₆アルキルカルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C₁~C₆アルキル)カルボニル基；例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6乃至14、好ましくは6乃至10のアリールカルボニル基；例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。)；例えばフリル基、ベンゾフリル基、ピリジル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジア

ゾリル基、ピラジル基、ピリミジニル基、インドリル基、キノリニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基等に代表される、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環の芳香族複素環基（該芳香族複素環基は、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルキル基；ヒドロキシル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐（C1~C6アルコキシ）-（C1~C6アルキル）基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ハロアルキル基；カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐（C1~C6アルコキシ）カルボニル基；例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ（C1~C6アルキル）アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐（C1~C6アルキル）カルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐（C1~C6アルキル）カルボニル基；例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6乃至14、好ましくは6乃至10のアリールカルボニル基；例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。）や、例えばヒドロフリル基、ピラニル基、チオラニル基、チアニル基、ピロリジニル基、インドリニル基、ピペリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペラジニル基等に代表される、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環の芳香族性を有しない複素環基（該複素環基は、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルキル基；ヒドロキシル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1~C6アルコキシ基；例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ヒドロキシアルキル基；例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐（C1~C6アルコキシ）-（C1~C6アルキル）基；例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1~C6ハロアルキル基；カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐（C1~C6アルコキシ）カルボニル基；例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ（C1~C6アルキル）アミノ基；例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐（C1~C6アルキル）カルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐（C1~C6アルキル）カルボニル基；例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6乃至14、好ましくは6乃至10のアリールカルボ

ニル基；例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1乃至4個有する、環を構成する原子数が5乃至14、好ましくは5乃至10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。)を包含する芳香族性を有するか又は有しない複素環基などを例示することができる。

【0041】

そして、一般式(2)中のXは、水素原子；例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属、又はマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属等に代表される金属原子を示す。

【0042】

一般式(2)中のnが0の場合はチオール類又はその塩を示すのであり、nが2の場合はスルフィン酸類又はその塩を示すものである。

【0043】

当反応に使用する際の硫黄化合物は、一般式(2)中のXが水素原子でも、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属およびマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属等の金属塩でも良く、さらに、硫黄化合物がチオール類(即ち、一般式(2)中のnが0の化合物)の場合には、該当するハロゲン化アルキルとチオウレアとの反応により容易に調整される、イソチウロニウム塩等に代表されるチオール類を生成する前駆体を、同一反応容器中で加水分解することにより当反応の原料とすべきチオール類を系内で形成して用いてもよい。

【0044】

従って、一般式(2)で表される硫黄化合物としては、具体的に、例えば、ナトリウムチオメトキシド、ナトリウムチオエトキシド、2-ブタンチオール、チオフエノール、2-エチルチオフエノール、4-メトキシチオフエノール、4-クロロチオフエノール、4-ニトロチオフエノール、4-ジメチルアミノチオフエノール、4-シアノチオフエノール、4-アセチルチオフエノール、2-メルカプトピリジン、2-メルカプトベンゾオキサゾール、2-メルカプトベンゾチアゾールや、n-ヘキシルチオカルボキサミジン塩酸塩、ベンジルチオカルボキサミジン塩酸塩、[5, 5-ジメチル(4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩等に代表されるイソチウロニウム塩、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0045】

次に、一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物と一般式(2)で表される硫黄化合物を反応させて、一般式(3)で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を製造する方法について説明する。

【0046】

当反応に用いるホルムアルデヒドは、特に形態を問うものではなく何れの形態でもかまわないが、市販品として入手容易な35%ホルマリンに代表される、35~50%のホルムアルデヒドの水溶液や、パラホルムアルデヒド(ホルムアルデヒドの重合体であって、加水分解することにより系内でホルムアルデヒドを生成するため、ホルムアルデヒドの等価体として使用できる。)の使用が、操作的にも簡便であり好ましい。

【0047】

ホルムアルデヒドの使用量としては、一般式(1)で表される原料化合物1当量に対し当量以上であれば良いが、一般式(1)で表される原料化合物1モルに対して通常1.0~5.0当量、好ましくは1.0~3.0当量の範囲であれば良い。

【0048】

一般式(2)で表される硫黄化合物は、(1)の原料化合物の当量以上であれば良いが、一般式(1)で表される原料化合物1モルに対して通常1.0~2.0当量、好ましくは1.0~1.2当量の範囲であれば良い。

【0049】

当反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属；例えば金属ナトリウム、金属カリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば水酸化バリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えば酸化バリウム、酸化マグネシウム及び酸化カルシウム等のアルカリ土類金属酸化物などに代表される無機塩基；ならびに、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド；例えばブチルリチウム等のアルキル金属などに代表される有機塩基が挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物又は金属アルコキシドであり、水酸化ナトリウムまたはナトリウムメトキシドを用いて行うのが特に好ましい。

【0050】

塩基の使用量は、反応が十分に進行する量であれば何れでもよいが、一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物(原料化合物)1モルに対して1.0~20モル、好ましくは1.5~10モル、より好ましくは1.5~3.0モルの範囲を例示できる。

【0051】

当反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば良く、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラメチル尿素、ヘキサメチルホスホリックトリアミド(HMPA)、プロピレンカーボネート等の非プロトン性極性溶媒類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒類；ペンタン、*n*-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類等が挙げられる。溶媒は単独で、又は任意の混合割合の混合溶媒として用いることができる。塩基の溶解性、反応性の観点から、好ましくは水又はアルコール類を用いるのがよく、特に、水又はメタノール中で行うのが好ましい。

【0052】

溶媒量としては、反応系の攪拌が十分にできる量であれば良いが、一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物(原料化合物)1モルに対して通常0.05~101、好ましくは0.5~21の範囲であれば良い。

【0053】

当反応の反応温度は、0℃~使用する溶媒の還流温度、の範囲を例示できるが、好ましくは20℃~50℃で反応させ、特に室温で攪拌するのが簡単で収率も良い。

【0054】

当反応の反応時間は特に制限されないが、通常は1時間~10時間で反応は十分に完結する。

【0055】

当反応によれば、簡便な操作方法且つ穏やかな条件下で、収率よく一般式(3)で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を製造することができる。得られる一般式(3)で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物は、医薬等の中間原料として有用な化合物である。

【実施例】

【0056】

次に、実施例を挙げて本発明化合物の製造方法を具体的に説明するが、本発明は、これら実施例によって何ら限定されるものではない。

【0057】

(参考例1)：5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾールの合成
4,4,4-トリフルオロアセト酢酸エチル92.1g(0.5mol)を酢酸60.

1 g (1.0 mmol) に溶解させた。攪拌下、溶液を 10℃以下に冷却した後、35%メチルヒドラジン水溶液 65.8 g (0.5 mmol) を 1 時間かけて滴下した。滴下後、室温で 1 時間、引き続き、80℃で 5 時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、トルエン 150 ml、水 600 ml 及び水酸化ナトリウム 48 g (1.2 mmol) を加えた。分液後、得られる水層に 35%塩酸 154 g (1.5 mmol) を滴下し、生成する結晶を濾取した。結晶を水 50 ml で 2 回洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 71.8 g (収率; 86.5%) を淡黄色結晶として得た。

【0058】

LC-MS (EI) : $m/z = 166$ (M^+)、

融点: 179-180℃

【0059】

(参考例 2) : 5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾールの合成

4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル 18.4 g (0.1 mmol) を酢酸 12.0 g (0.2 mmol) に溶解させた。攪拌下、溶液を 10℃以下に冷却した後、フェニルヒドラジン 11.8 g (0.11 mmol) を 0.5 時間かけて滴下した。滴下後、室温で 1 時間、引き続き、80℃で 5 時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水 100 ml を加えた。生成する結晶を濾取し、水 50 ml で 2 回洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 22.3 g (収率; 98.0%) を淡黄色結晶として得た。

【0060】

LC-MS (EI) : $m/z = 228$ (M^+)、

融点: 190-192℃

【0061】

(参考例 3) : 5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール塩酸塩の合成

4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル 18.4 g (0.1 mmol) をエタノール 20 ml に溶解させた。攪拌下、溶液を 10℃以下に冷却した後、ヒドラジン 6.0 g (0.12 mmol) を 0.5 時間かけて滴下した。滴下後、室温で 1 時間、引き続き、還流温度で 5 時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水 100 ml 及び 35%塩酸 20.6 g (0.2 mmol) を加えた。生成する結晶を濾取し、水 10 ml で 2 回洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 12.8 g (収率; 68.1%) を白色結晶として得た。

【0062】

LC-MS (EI) : $m/z = 152$ (M^+)

【0063】

(参考例 4) : 3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾールの合成
オキザロ酢酸ジエチルモノナトリウム 50.0 g (0.24 mmol) をエタノール 500 ml に懸濁させ、酢酸 25 ml を加えた。攪拌下、97%メチルヒドラジン 15 g (0.33 mmol) を室温で 0.5 時間かけて滴下した。滴下後、室温で 2 時間、引き続き、還流温度で 5 時間攪拌した。冷却後、エタノールを減圧留去し、酢酸エチル 200 ml、水 100 ml を加えた。分液後、水層を酢酸エチル 50 ml で再抽出し、合わせた酢酸エチル層を水 50 ml、飽和食塩水 50 ml で順次洗浄した。得られた酢酸エチル層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶に、水 100 ml を加え、結晶を濾取し、水 10 ml で洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 29.2 g (収率; 71.8%) を淡黄色結晶として得た。

【0064】

LC-MS (EI) : $m/z = 170$ (M^+) , 125 (base)、

融点: 151℃

【0065】

(参考例 5) : 3-シアノ-5-ヒドロキシ-1-フェニルピラゾールの合成

アニリン 5.6 g (0.06 mmol) に水 120 ml、35%塩酸 15 ml を加え、溶

解させた。0～5℃に氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 4.2 g (0.06 mol) を溶解させた水 24 ml を滴下し、1 時間攪拌し、塩化ベンゼンジアゾニウム塩を調製した。次いで、このジアゾニウム塩の水溶液を α -シアノコハク酸ジエチル 10.2 g (0.06 mol) のピリジン 120 ml 溶液に、氷冷攪拌下、滴下した。滴下後、氷冷下で 1 時間、引き続き、室温で 1 時間攪拌した。反応後、2% 水酸化ナトリウム水溶液 240 ml を加え、2 時間攪拌した。次いで、反応液を氷冷下、35% 塩酸 240 ml に滴下した。析出した結晶を濾取し、水 10 ml で洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物の粗結晶 8.4 g を赤褐色結晶として得た。これを、ジエチルエーテル-石油エーテルから再結晶し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 5.7 g (収率; 51.3%) を淡黄色結晶として得た。

【0066】

LC-MS (EI) : $m/z = 185$ (M^+), 125 (base)、

融点: 190℃

【0067】

(参考例 6) : 3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾールの合成

マロン酸エチルカリウム塩 22.1 g (0.13 mol) を酢酸エチル 200 ml に懸濁し、氷冷攪拌下、トリエチルアミン 29.14 g (0.29 mol)、塩化マグネシウム 13.7 g (0.14 mol) を順次加えた。この懸濁液を、40℃で 6 時間攪拌した後、再び氷冷し、反応液が 10℃以下を保つよう、2,4-ジクロロベンゾイルクロライド 20.9 g (0.1 mol) を 1 時間かけて滴下した。滴下後、室温で 12 時間攪拌を続けた。反応液に 5% 塩酸 200 ml を滴下し、有機層を分取した。得られた有機層を、水 50 ml で 2 回、飽和食塩水 30 ml で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。濃縮により得られた残渣に、エタノール 100 ml を加えた。攪拌下、溶液を 10℃以下に冷却した後、35% メチルヒドラジン水溶液 13.1 g (0.1 mol) を 1 時間かけて滴下した。滴下後、室温で 1 時間、引き続き、80℃で 3 時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水 300 ml を加え、生成する結晶を濾取した。結晶を水 50 ml で 2 回洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 12.3 g (収率; 50.2%) を白色結晶として得た。

【0068】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, CDCl_3) : $\sigma = 7.53$ (d; $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.2-7.4 (m, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 3.54 (s, 3 H) ppm

LC-MS (EI) : $m/z = 242$ [$(M-1)^+$]、

融点: 221-223℃

【0069】

(参考例 7) : 3-(3,5-ジニトロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾールの合成

マロン酸エチルカリウム塩 11.0 g (0.07 mol) を酢酸エチル 100 ml に懸濁し、氷冷攪拌下、トリエチルアミン 14.5 g (0.19 mol)、塩化マグネシウム 6.9 g (0.08 mol) を順次加えた。この懸濁液を、40℃で 6 時間攪拌した後、再び氷冷し、反応液が 10℃以下を保つよう、3,5-ジニトロベンゾイルクロライド 11.5 g (0.05 mol) を 1 時間かけて滴下した。滴下後、室温で 12 時間攪拌を続けた。反応液に 5% 塩酸 100 ml を滴下し、有機層を分取した。得られた有機層を、水 50 ml で 2 回、飽和食塩水 30 ml で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。濃縮により得られた残渣に、エタノール 100 ml を加えた。攪拌下、97% メチルヒドラジン 2.4 g (0.05 mol) を室温で滴下した。滴下後、室温で 1 時間、引き続き、80℃で 3 時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水 300 ml を加え、生成する結晶を濾取し、結晶を水 50 ml で 2 回洗浄した。得られた結晶を 50% エタノール水から再結晶し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 4.2 g (収率; 30.2%) を赤色結

晶として得た。

【0070】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 8.90$ (t; $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.85 (d; $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), $3.3-3.4$ (m, 1H) ppm、
LC-MS (EI) : $m/z = 264$ (M^+)、
融点: $230-231^\circ\text{C}$

【0071】

(参考例 8) : 3-クロロ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロイソキサゾールの合成

エタノール 500 ml、炭酸水素ナトリウム 63.0 g (0.75 mol) を加え、室温で攪拌させた。イソブテンガス 84.2 g (1.50 mol) を吹き込みながら 0.5 時間後、 70°C に昇温し、ジクロロホルムオキシムの 40% イソプロピルエーテル溶液 131.3 g (0.5 mol) を反応液に徐々に滴下し、同温で 8 時間攪拌した。 25°C 以下まで放冷し、ろ過により無機固体を除去した後、 $62^\circ\text{C}/1.1$ kPa で減圧蒸留を行い、無色透明液体の 3-クロロ-4, 5-ジヒドロイソキサゾール 32.3 g (収率 51%) を無色透明液体として得た。

【0072】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 2.88$ (s, 2H), 1.41 (s, 3H) ppm、
LC-MS (EI) : $m/z = 133$ (M^+), 118 (base)、
沸点: $50^\circ\text{C}/0.7$ kPa、

【0073】

(参考例 9) : [5, 5-ジメチル(4, 5-ジヒドロイソキサゾロ-3-イル)] チオカルボキサミジン塩酸塩の合成

チオ尿素 16.8 g (0.2 mol) のエタノール 100 ml (0.5 l/mol) 溶液に、35% 塩酸 4.17 g (0.04 mol) を加え、室温で攪拌しながら 3-クロロ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロイソキサゾール 26.7 g (0.2 mol) を 1 時間かけて滴下し、引き続き、 30°C で 3 時間攪拌した。続いて、反応液にトルエン 100 ml を加え、減圧下、溶媒を留去すると、58.3 g の白色結晶が析出した。得られた粗結晶にイソプロピルアルコール 300 ml を加え結晶が溶解するまで加熱後、徐々に冷却して、表題化合物 38.5 g (収率; 92.0%) を白色結晶として得た。

【0074】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 4.84$ (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.46 (s, 3H) ppm、
融点: 147°C 、

【0075】

実施例 1 : 5-ヒドロキシ-1-メチル-4-メチルチオメチル-3-トリフルオロメチルピラゾールの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) を水 10 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35% ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、10% ナトリウムチオメトキシド水溶液 7.1 g (10 mmol) を室温で滴下し、6 時間攪拌した。反応後、35% 塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水 5 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 1.6 g (収率 72.7%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を、水-メタノールから再結晶し、白色結晶として得た。

【0076】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 4.86$ (br, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.02 (s, 3H) ppm、

LC-MS (EI) : $m/z = 226$ (M^+), 179 (base)、
融点: 123-124℃

【0077】

実施例 2: [(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ] ベンゼンの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) を水 10 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、チオフェノール 11.0 g (10 mmol) を室温で滴下し、7 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水 5 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.2 g (収率 76.4%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を、*n*-ヘキサン-2-プロパノールから再結晶し、白色結晶として得た。

【0078】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 7.1-7.3$ (m, 5H), 4.86 (br, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.61 (s, 3H)、
LC-MS (EI) : $m/z = 288$ (M^+), 110 (base)、
融点: 152℃

【0079】

実施例 3: 3-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 1.6 g (40 mmol) を水 10 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、[5,5-ジメチル(4,5-ジヒドロイソオキサゾロ-3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩 2.1 g (10 mmol) の水 10 ml 溶液を室温で滴下し、同温度で 2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水 5 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.5 g (収率 80.1%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を、*n*-ヘキサン-2-プロパノールから再結晶し、白色結晶として得た。

【0080】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 4.88$ (br, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 1.39 (s, 6H) ppm、
LC-MS (EI) : $m/z = 309$ (M^+), 177 (base)、
融点: 115-116℃

【0081】

実施例 4: 3-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチルイソオキサゾールの合成
参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と 28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 6.0 g (30 mmol) をメタノール 10 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、パラホルムアルデヒド 1.7 g を投入し、同温で 1 時間攪拌した。これに、[5,5-ジメチル(4,5-ジヒドロイソオキサゾロ-3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩 2.1 g (10 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。さらに水 10 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 5 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.6 g (収率 84.1%) を淡黄色結晶として得た。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは実施例 3 と一致した。

【0082】

実施例 5: 3-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]-4, 5-ジヒドロ-5, 5-ジメチルイソキサゾールの合成
実施例 4 記載の反応において、塩基を炭酸カリウム 4.2 g (30 mmol) に変更した以外は実施例 4 と同様の操作により、表題化合物 2.3 g (収率 74.2%) を淡黄色結晶として得た。¹H-NMR スペクトルは実施例 3 と一致した。

【0083】

実施例 6 ([4] 項記載の発明): 4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 8.3 g (50 mmol) と水酸化ナトリウム 3.0 g (75 mmol) を水 50 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 8.5 g (100 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 9.0 g (50 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 25.0 g (250 mmol) を滴下した。さらに水 100 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 20 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 14.0 g (収率 83.8%) を白色結晶として得た。

【0084】

¹H-NMR 値 (300 MHz, MeOH-d₄): σ = 7.62 (d; J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d; J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (br, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm,
LC-MS (EI): m/z = 334 (M⁺), 179 (base)、
融点: 135 °C

【0085】

実施例 7: 4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) を DMF 10 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、パラホルムアルデヒド 1.7 g を投入し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。さらに水 10 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 5 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 3.0 g (収率 88.2%) を白色結晶として得た。¹H-NMR スペクトルは実施例 6 と一致した。

【0086】

実施例 8: 4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) をトルエン 10 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、パラホルムアルデヒド 1.7 g を投入し、同温で 24 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、8 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。さらに水 30 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 5 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 3.0 g (収率 88.2%) を淡黄色結晶として得た。¹H-NMR スペクトルは実施例 6 と一致した。

【0087】

実施例 9: 3-[(5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]-4, 5-ジヒドロ-5, 5-ジメチルイソキサゾールの合成

参考例 2 で合成した、5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール 2.3 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) を水 10 ml

に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液1.7g (20mmol)を滴下し、同温で1時間攪拌した(反応液1)。別に、水酸化ナトリウム1.2g (30mmol)の水10ml溶液に[5, 5-ジメチル(4, 5-ジヒドロイソキサゾロー3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩2.1g (10mmol)を加え、1時間攪拌した(反応液2)。反応液1に反応液2を滴下し、2時間攪拌した。反応後、35%塩酸6.0g (60mmol)を滴下した。トルエン20mlで2回、抽出操作を行い、得られたトルエン層を水10ml、飽和食塩水10mlで順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、トルエンを留去し、表題化合物3.3g(収率89.2%)を粘性物質として得た。この粘性物質を、室温下、2日放置すると、結晶化した。

【0088】

$^1\text{H-NMR}$ 値(300MHz, MeOH-d₄): σ =7.3-7.7(m, 4H), 4.90(br, 1H), 4.16(s, 2H), 2.92(s, 2H), 1.37(s, 6H) ppm、

融点: 89-92℃

【0089】

実施例10: 4-[(5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾロー4-イル) -メチルスルフォニル] ベンゼンの合成

参考例2で合成した、5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール2.3g (10mmol)と水酸化ナトリウム0.6g (15mmol)を水10mlに溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液1.7g (20mmol)を滴下し、同温で1時間攪拌した。これに、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム1.6g (10mmol)を室温で投入し、2時間攪拌した。反応後、35%塩酸6.0g (60mmol)を滴下した。トルエン20mlで2回、抽出操作を行い、得られたトルエン層を水10ml、飽和食塩水10mlで順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、トルエンを留去し、表題化合物3.4g(収率88.1%)を粘性物質として得た。この粘性物質を、室温下、2日放置すると、結晶化した。

【0090】

$^1\text{H-NMR}$ 値(300MHz, MeOH-d₄): σ =7.3-7.9(m; 10H), 4.91(br, 1H), 4.44(s, 2H), 3.63(s, 3H), 2.44(s, 3H) ppm、

融点: 122-123℃

【0091】

実施例11: 3-[(5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾロー4-イル) -メチルチオ] -4, 5-ジヒドロ-5, 5-ジメチルイソキサゾールの合成

参考例3で合成した、5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール塩酸塩1.9g (10mmol)と水酸化ナトリウム1.2g (30mmol)を水10mlに溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液1.7g (20mmol)を滴下し、同温で1時間攪拌した(反応液1)。別に、水酸化ナトリウム1.2g (30mmol)の水10ml溶液に[5, 5-ジメチル(4, 5-ジヒドロイソキサゾロー3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩2.1g (10mmol)を加え、1時間攪拌した(反応液2)。(反応液1)に(反応液2)を滴下し、2時間攪拌した。反応後、35%塩酸6.0g (60mmol)を滴下した。ついで、炭酸水素ナトリウムを反応液のpHが7となるよう注意深く加えた。酢酸エチル20mlで2回、抽出操作を行い、得られたトルエン層を水10ml、飽和食塩水10mlで順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、酢酸エチルを留去し、表題化合物2.4g(収率81.3%)を粘性物質として得た。この粘性物質を、室温下、2日放置すると、結晶化した。

【0092】

$^1\text{H-NMR}$ 値(300MHz, MeOH-d₄): σ =5.35(s; 1H), 4.86(br, 1H), 4.10(s, 2H), 2.92(s, 2H), 1.39(s, 6H) ppm、

LC-MS (EI) : $m/z = 320$ (M^+), 163 (base)、
融点: 131-133℃

【0093】

実施例 12: 3-[(5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-
メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 3 で合成した、5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール塩酸塩 1.9 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 1.2 g (30 mmol) を水 10 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。さらに水 20 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 10 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.67 g (収率 83.2%) を淡黄色結晶として得た。

【0094】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 7.62$ (d; $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d; $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.34 (s; 1H), 4.88 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.43 (s, 3H) ppm、
LC-MS (EI) : $m/z = 295$ (M^+), 163 (base)、
融点: 130-133℃

【0095】

実施例 13: 4-[(3-シアノ-5-ヒドロキシ-1-フェニルピラゾロ-4-イル)-
メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 5 で合成した 3-シアノ-5-ヒドロキシ-1-フェニルピラゾール 1.8 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) を水 10 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。さらに水 20 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 20 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 3.0 g (収率 85.7%) を淡黄色結晶として得た。

【0096】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 7.4-7.7$ (m; 9H), 4.86 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.46 (s, 3H) ppm、
LC-M (EI) : $m/z = 353$ (M^+), 197 (base)、
融点: 214℃

【0097】

実施例 14: 4-[(3-カルボキシ-5-ヒドロキシ-1-フェニルピラゾロ-4-イル)-
メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 4 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-エトキシカルボニルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 1.2 g (30 mmol) を水 20 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。さらに水 30 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 20 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.6 g (収率 82.9%) を白色結晶として得た。

【0098】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 7.52$ (d; $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (d; $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm、

LC-MS (EI) : $m/z = 310$ (M^+), 155 (base)、
融点: 228°C

【0099】

実施例 15: 4- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) -5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾロ-4-イル] -メチルスルフォニル} トルエンの合成

参考例 6 で合成した 3- (2, 4-ジクロロフェニル) -5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール 1.3 g (5 mmol) と水酸化ナトリウム 0.3 g (7.5 mmol) をエタノール 5 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.0 g (11 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 0.9 g (5 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 2.5 g (25 mmol) を滴下した。さらに水 15 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 10 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.1 g (収率 90.3%) を淡黄色結晶として得た。

【0100】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, CDCl_3) : $\sigma = 7.0 - 7.4$ (m, 7H), 4.24 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (br, 1H), 2.43 (s, 3H) ppm、

LC-MS (EI) : $m/z = 410$ [$(M-1)^+$], 255 (base)、
融点: 209°C

【0101】

実施例 16: 4- { [3- (3, 5-ジニトロフェニル) -5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾロ-4-イル] -メチルスルフォニル} トルエンの合成

参考例 4 で合成した 3- (3, 5-ジニトロフェニル) -5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール 0.65 g (2.5 mmol) と水酸化ナトリウム 0.15 g (3.8 mmol) をエタノール 5 ml に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 0.5 g (5.5 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 0.45 g (2.5 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 2.5 g (25 mmol) を滴下した。さらに水 15 ml を加え、析出した結晶を濾取した後、水 10 ml で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 0.9 g (収率 89.3%) を褐色結晶として得た。

【0102】

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, CDCl_3) : $\sigma = 8.88$ (t; $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.52 (d; $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.55 (d; $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (d; $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm、

LC-MS (EI) : $m/z = 432$ (M^+), 276 (base)、
融点: 192-194°C

【産業上の利用可能性】

【0103】

5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の新規な工業的製造法が提供される。本発明方法によれば、一般式 (1) で表される 5-ヒドロキシピラゾール化合物から、特殊な反応装置あるいは高価な触媒もしくは遷移金属を用いることなく、簡便な操作方法且つ穏やかな条件下で、単一工程で収率よく 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物が生成する。しかも、触媒もしくは遷移金属に由来する有害な廃棄物も出ず、また、溶媒として水を用いることができるため環境にも優しく、工業的な利用価値が高い。

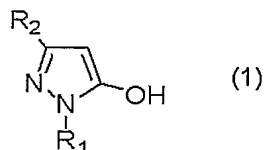
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を簡便に、且つ収率良く製造する方法の提供。

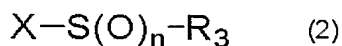
【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



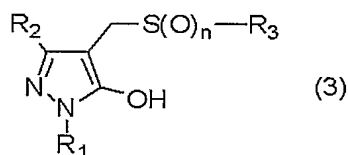
(式中、 R_1 は水素原子基等を示し、 R_2 は電子吸引性基を示す。) で表されるピラゾール類に、塩基及びホルムアルデヒドの存在下、一般式 (2)

【化2】



(式中、 X は水素原子又は金属を示し、 R_3 はアルキル基等を示し、 n は 0 又は 2 を示す) 表される硫黄化合物を反応させることによる、一般式 (3)

【化3】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n は、前記と同じ意味を示す。) で表される 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

【効果】 特殊な装置や高価な触媒、遷移金属等を用いず、簡便かつ穏やかに、単一工程で収率よく 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を製造でき、触媒等に由来する有害廃棄物も出ず、溶媒に水を用いることもでき環境にも優しく、工業的利用価値が高い。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 1 0 2 9 6 3
受付番号	5 0 4 0 0 5 4 0 4 8 0
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 4 月 6 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 3月31日

特願 2 0 0 4 - 1 0 2 9 6 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 0 2 0 4 9]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都台東区池之端 1 丁目 4 番 2 6 号

氏 名

イハラケミカル工業株式会社